



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

**0 392 888
A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 90400614.5

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 35/78, A61K 31/725,
//(A61K35/78,31:725)**

(22) Date de dépôt: 06.03.90

(30) Priorité: 12.04.89 FR 8905029

(43) Date de publication de la demande:
17.10.90 Bulletin 90/42

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE

(71) Demandeur: **Andermann, Guy
2, Rond-Point Esplanade
F-67000 Strasbourg(FR)**

(72) Inventeur: **Andermann, Guy
2, Rond-Point Esplanade
F-67000 Strasbourg(FR)**

(54) **Compositions thérapeutiques pour le traitement ou la prévention du ronflement.**

(57) Le nouveau soluté selon l'invention renferme comme principe actif des mucopolysaccharides de type glycosaminoglycanes, et en particulier du sulfate de chondroïtine sodique. L'excipient de la composition renferme au moins un agent conservateur mercuriel, in isotonisant, et un tampon phosphate. Le principe actif peut être associé à des composants végétaux et minéraux, à des concentrations homéopathiques et allopathiques, qui synergisent son activité thérapeutique.

Application à la prévention ou au traitement symptomatique du ronflement.

EP 0 392 888 A1

conservation des tissus oculaires, ou pouvant jouer le rôle d'un substituant des larmes (brevet européen 0063973). Dans ce dernier cas, on utilise préférentiellement certaines fractions de sulfate de chondroïtine (type A) plutôt que d'autres fractions (B ou C ou des mélanges A + C).

Il s'agit toujours de substances de haute viscosité, très hydrophiles, dont la structure est souvent très proche de celle de tissus naturels comme le cartilage, le tissu conjonctif, etc... Le sulfate de chondroïtine A par exemple, instillé sous forme de collyre à 3 %, a montré une importante activité mucomimétique au niveau de l'oeil de lapin, par sa capacité à conserver la surface épithéliale au niveau des microstructures (J.Fr. Ophtalmol. 1984, 1, pp.41-50).

La demanderesse a découvert que certains polysaccharides à poids moléculaire compris entre 1.000 et 1.000.000, exercent de façon surprenante une activité au niveau du nez, en particulier en évitant le ronflement, de façon prolongée. La plupart des substances polyanioniques décrites plus haut, montrent cette efficacité. Certaines, comme l'héparine elle-même ou les héparinoïdes, ne peuvent être utilisés dans cette indication à cause de leurs effets systémiques gênants. C'est ainsi que l'héparine exerce une activité anticoagulante importante au niveau de la muqueuse nasale ou au niveau systémique, telle que cette substance ne pourra être utilisée dans cette indication nouvelle.

Par contre, on a trouvé que les dérivés polysulfatés de xylane, de dextrane, de polyuronides ou de mucopolysaccharides, n'ayant par elles-mêmes aucune action anticoagulante, pouvaient particulièrement convenir au traitement ou à la prévention de ronflement, et pouvaient être administrées de façon chronique sans altérer la muqueuse nasale, et sans provoquer de toxicité systémique. Bien au contraire, pour certains d'entre eux, il a été découvert de façon fortuite, que la voie nasale constituait une intéressante voie d'administration pour certains d'entre eux qui ont montré des propriétés hypolipémiantes.

C'est ainsi, que la demanderesse peut revendiquer des indications thérapeutiques nouvelles, ainsi que des modes de présentation et des voies d'administration (administration nasale) totalement différents de ceux préconisés jusqu'à présent (gelules, injections, collyres).

Conformément à l'invention, la composition nouvelle pour prévenir ou traiter le ronflement avec des gouttes nasales administrées sous forme de soluté, renferme comme constituant actif un des mucopolysaccharides mentionnés plus haut, et en particulier le sel sodique de sulfate de chondroïtine, de poids moléculaire compris entre 1000 et 1000.000.

Il s'agit essentiellement d'une poudre blanche obtenue à partir de cartilages de poissons ou de mammifères, sans odeur ni saveur, et stable dans l'eau à pH compris entre 5 et 8, à des concentrations comprises entre 1 et 10 %.

Outre les constituants actifs susmentionnés, et plus particulièrement le sulfate de chondroïtine sodique, les compositions pour soluté nasal selon l'invention, doivent renfermer divers agents de formulation, pour permettre une administration bien tolérée et confortable chez l'homme.

Ces constituants sont essentiellement des tampons, des isotonisants, des parfums dont le rôle est connu en soi. Le choix du conservateur à incorporer dans la composition est délicat, dans la mesure où les glycosaminoglycanes de l'invention sont essentiellement les polyanions chargés négativement, comme déjà indiqué plus haut. La plupart des antiseptiques pouvant être utilisés comme conservateurs faisant partie de familles chimiques chargées positivement (comme par exemple le chlorure de benzalkonium, les ammoniums quaternaires en général, les sels de chlorhexidine etc...), le choix d'un conservateur non toxique et bien toléré par la muqueuse nasale était délicat. C'est ainsi que des dérivés comme l'imidurée, la DMDM hydantoïne auraient pu être utilisés dans la composition finale, mais leur médiocre tolérance locale les a éliminés. Les dérivés de l'acide p-hydroxybenzoïque n'ont pu être retenus à cause de leur pouvoir allergisant. Seuls les dérivés mercuriels comme les sels de phénylmercure (nitrate, borate, acétate) présentaient le meilleur rapport sécurité/efficacité lorsqu'ils étaient utilisés en concentration très faibles (mg%).

Il a en outre été trouvé de façon inattendue, que lorsque les dérivés mucopolysaccharidiques solubles dans l'eau décrits plus haut, étaient associés à diverses substances d'origine végétale, l'efficacité clinique de la composition finale pouvait significativement augmenter. Il s'agit là d'un cas de synergie pharmacothérapeutique particulièrement intéressant.

Ces substances végétales, parmi lesquelles on peut citer Belladonna, Sambucus, Byronia, sont elles-mêmes synergisées par différents constituants minéraux, utilisés à des concentrations homéopathiques. De préférence, les substances végétales elles-mêmes peuvent être diluées à des concentrations faibles, comme celles utilisées en homéopathie (1 CH à 100 CH).

Les solutions aqueuses convenant à l'administration nasale, peuvent contenir environ 0,1 % à 10 % en poids d'un sel de sodium soluble de polysaccharide, comme par exemple le pentosane polysulfate, le sulfate de chondroïtine, l'acide hyaluronique.

Il est recommandé d'appliquer ces solutions une seule fois avant l'endormissement, mais les applications

Il n'y a pas eu de critère d'exclusion d'âge, de sexe ou de profession pour le recrutement des volontaires. Tous les volontaires ont eu les caractéristiques suivantes :

1. Etre reconnu par eux-mêmes et par leur partenaire conjugal comme étant des ronfleurs suffisamment bruyants pour occasionner des dérangements nocturnes du fait de leur ronflement.
2. Ne pas être porteur d'une infection rhino-pharyngée
3. Ne pas être porteur de déviation de la cloison nasale
4. Dormir régulièrement avec le même partenaire, ce dernier étant seul capable de participer à l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Les malades obèses (>100 kg) et porteurs de troubles organiques (comme par exemple un pharynx étroit) ont été exclus du recrutement de l'essai.

Aucun traitement simultané n'a été autorisé pour autant que son but a été le même que celui du soluté nasal à tester.

Les malades ayant subi des traitements préalables dans la même indication, ont été acceptés.

Le produit testé était celui de l'exemple 3

Mode d'emploi du produit

Le produit a été administré quelques minutes avant l'endormissement. Si le sommeil a été interrompu, ou si le ronflement a repris au cours de la nuit, une seconde administration, ou même une troisième, ont été recommandées.

Le mode d'emploi suivant accompagnait les échantillons distribués aux patients:

" En position allongée sur le dos, introduire un jet de soluté dans chaque narine.

. Pincer les deux narines pendant une minute environ pour favoriser le contact avec les muqueuses".

Les malades ont été examinés et interrogés:

- avant l'administration du produit
- après 1 mois d'administration du produit
- après 3 mois d'administration du produit

A chaque examen, les patients ont reçu un nombre suffisant d'échantillons du soluté de l'invention nécessaires jusqu'au prochain examen.

Au cours de cet essai, les examens cliniques ou fonctionnels ont laissé la place à l'interrogation du malade, qui devait répondre si le ronflement:

- avait disparu définitivement
- avait été supprimé avec récurrence intermittente
- avait disparu pendant une période, puis était réapparu de façon plutôt régulière
- n'avait jamais disparu, mais était devenu moins important et moins régulier
- avait été amélioré, plus s'était ensuite détérioré.

40 Résultats:

Le nombre de dossiers exploitables après 3 mois de traitement a été faible au regard de la population totale de malades recrutés (80 malades). Ce résultat était attendu, du fait du nombre important de malades non revus.

Les résultats ont pu être appréciés sur 48 malades parmi les 80 recrutés.

L'enquête ouverte, qui laissait l'initiative de l'appréciation, au patient a été préférée, au risque de diminuer le score final.

Cette approche a permis d'éviter des réponses trop enthousiastes chez certains malades.

Le tableau ci-dessous donne une indication des résultats obtenus après 3 mois de traitement avec le soluté nasal de l'invention.

3. Composition selon la revendication 1 et 2, caractérisée en ce que le glycosaminoglycane sulfaté est de type mucopolysaccharidique hydrosoluble.

4. Composition selon les revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est un soluté nasal tamponné, isotonique, en soluté aqueuse, contenant un conservateur compatible de type mercuriel (nitrate ou borate phénylmercurique).

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le principe actif est du sulfate de chondroïtine sous forme de sel sodique.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle renferme 0,1 % à 10 % de sel de sodique de sulfate de chondroïtine par rapport au poids total du soluté nasal.

7. Composition thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle contient des constituants végétaux ou minéraux en concentration allopathique ou homéopathique associés au sulfate de chondroïtine sodique.

8. Composition thérapeutique selon la revendication 7, caractérisée en ce que la composition contient des constituants homéopathiques tels que Belladonna, Byronia, Sambucus, Alumina et plumbum, ou le mélange de ceux-ci, sous forme de dilutions hanemaniennes, associés au sulfate de chondroïtine sodique.

20

25

30

35

40

45

50

55